# Erreger auf der Überholspur

**Ein iterativer Skalierungsansatz ermöglicht neue Einsichten in die Ausbreitung einer vorteilhaften Mutation oder einer Infektionskrankheit.**

Die Ebola-Epidemie in Westafrika dominiert seit vielen Monaten die Schlagzeilen. Bis heute sind mehrere tausend Menschen in Sierra Leone, Liberia und Guinea dem Virus zum Opfer gefallen. Hauptgrund für die weltweite Ausbreitung neuartiger Erreger wie Ebola oder auch H1N1 („Schweinegrippe") ist die wachsende globale Mobilität. Mehr als drei Milliarden Passagiere reisen z. B. jedes Jahr auf dem weltweiten Flugverkehrsnetz und legen täglich mehr als 16 Milliarden Kilometer zurück – das ist etwa der dreifache Radius unseres Sonnensystems [1].

Physikalisch motivierte Modelle haben in den letzten Jahren einen substanziellen Beitrag geleistet, um die Ausbreitung von Infektionskrankheiten zu verstehen. Stark vereinfachte Modelle beleuchten beispielsweise die qualitativen Eigenschaften. Hierzu zählen einfache Reaktions-Diffusions-Modelle, in denen die Kombination von lokalem exponentiellen Wachstum der Epidemie und Diffusion dazu führt, dass sich Wellenfronten konstanter Geschwindigkeit ausbreiten (**Abb. 1a**). Dies geschieht unter der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit $P(r)$, dass Erreger in kurzer Zeit eine räumliche Distanz $r$ zurücklegen, sehr schnell (z. B. exponentiell) mit $r$ abnimmt. Mithilfe komplexer Computermodelle lassen sich dagegen sogar quantitative Prognosen abgeben, indem leistungsstarke Supercomputer die Ausbreitungsphänomene detailliert simulieren [2]. Meist berücksichtigen diese Simulationen komplexe, vollständige Mobilitätsnetzwerke, z. B. sämtliche Passagierströme im globalen Flugverkehr. Zudem fließen möglichst genau pathogenspezifische, epidemiologische Eigenschaften sowie Variabilität in lokalen Populationen ein.

Hauptargument für diese rein numerischen Ansätze ist die Erkenntnis, dass reale Mobilitätsnetzwerke so komplex sind, dass dynamische Ausbreitungsmuster nicht mehr räumlich kohärent sind und sich somit nicht durch konventionelle Reaktions-Diffusions-Ansätze beschreiben lassen. Obwohl solche komplexen Modelle recht vielversprechend sind, bergen ihre Entwicklung und Anwendung auch Probleme [3]. Universelle Eigenschaften von Ausbreitungsphänomenen auf Transportnetzwerken, die viele verschiedene Längenskalen abdecken, sind noch weitgehend unverstanden.

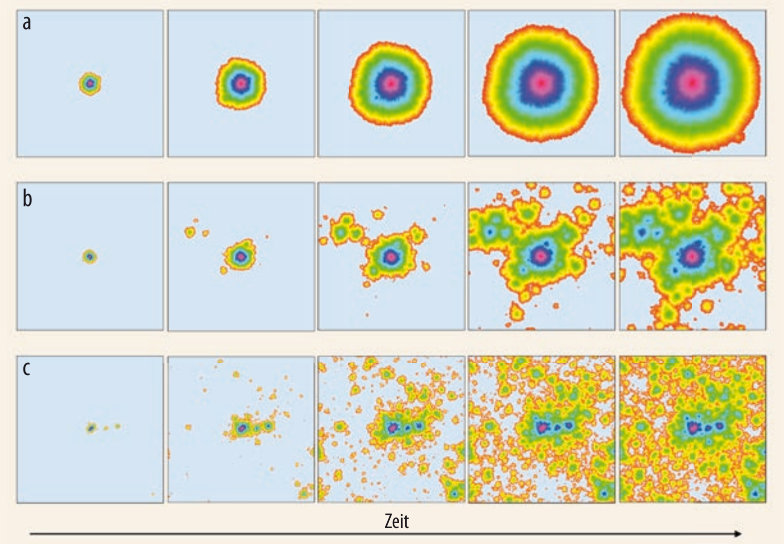


**Abb. 1** Typische Ausbreitungsmuster von Reaktions-Superdiffusions-Systemen als Funktion der Zeit. Im Grenzfall gewöhnlicher Diffusion bildet sich eine generische, geometrisch kohärente Wellenfront mit konstanter Geschwindigkeit (a). Dieses Verhalten ist charakteristisch, wenn z. B. Erreger in kleinen Zeitschritten nur kleine Sprünge durchführen. Das Verhalten ändert sich qualitativ stark, wenn die Wahrscheinlichkeit $p(r)$, einen Sprung der Länge $r$ zu machen, algebraisch abfällt (b, c). Es entstehen neue Inseln, die weitere Inselstrukturen „säen".

Ein vielversprechender Ansatz dafür sind Modelle, in denen lokale, konventionelle Diffusion durch „fraktionelle Diffusion" ersetzt wird [4]. Bei dieser fällt die Wahrscheinlichkeit $P(r)$ mit einem inversen Potenzgesetz ab:

$$P(r) \sim 1/r^{1+\mu} \qquad (1)$$

mit charakteristischem Exponenten $0 < \mu < 2$. Weite „Sprünge" sind zwar auch hier seltener als kurze, sie dominieren aufgrund des schwachen algebraischen Abfalls jedoch die Ausbreitung. Je kleiner der Exponent $\mu$, desto stärker der Effekt. Dies führt zu charakteristischen Zufallsbewegungen, den Lévy-Flights, die anders als gewöhnliche Brownsche Bewegung (Diffusion) superdiffusiv sind, d. h. der mittlere quadratische Abstand vom Ursprungsort skaliert stärker als linear mit der Zeit. Diese Art der räumlichen Zufallsbewegung kombiniert mit lokalem Wachstum führt auf Reaktions-Superdiffusions-Systeme mit deutlich komplexerer Ausbreitung (**Abb. 1b, c**). Trotz zahlreicher theoretischer und numerischer Arbeiten (mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen) sind diese Systeme nur wenig verstanden. Beispielsweise ist unklar, wie die Ausbreitungseigenschaften vom Exponenten $\mu$ abhängen.

In einer kürzlich publizierten Arbeit lösen Oskar Hallatschek und Daniel Fisher das theoretische Kernproblem dieser Systeme mit einem neuartigen analytischen Ansatz [5]. Sie analysieren Reaktions-Superdiffusions-Systeme am Beispiel der Ausbreitung einer vorteilhaften Mutation in einer räumlich homogen verteilten Spezies. Tritt die Mutation zunächst an einem

 

Punkt auf, setzt sie sich aufgrund der höheren Fitness durch. Lokale Diffusion führt zu einem wachsenden Kernbereich, in dem die Mutation dominiert. Am relativen Anteil $M(t)$ der Mutation in der Gesamtpopulation lässt sich quantitiv deren Ausbreitung ablesen. Ohne langreichweitige Sprünge wächst $M(t)$ als Potenzgesetz mit der Zeit, z. B. $M(t) \sim t^2$, wenn sich mit konstanter Geschwindigkeit eine regelmäßige, zweidimensionale Wellenfront ausbreitet (**Abb. 1a**). Langreichweitige, stochastische Sprünge verändern dieses Verhalten: Sie „säen“ neue Inseln, die weit entfernt vom ursprünglichen Kernbereich dazu führen, dass Sekundärpopulationen der mutierten Variante wachsen. Diese Inseln können wiederum weitere Inseln generieren. Diese stochastischen Einzelereignisse dominieren das makroskopische Ausbreitungsmuster und ändern die zeitliche Abhängigkeit von $M(t)$. Mit fortschreitender Zeit allerdings verschmelzen die Inseln und behindern somit ihr eigenes Wachstum. Dieser Effekt „homogenisiert“ das System.

Zunächst analysieren Hallatschek und Fisher ein eindimensionales System numerisch für verschiedene Lévy-Exponenten $\mu$ und messen $M(t)$. Für $\mu > 1{,}4$ resultiert ein Potenzgesetz $M(t) \sim t^p$, ähnlich der gewöhnlichen Diffusion, allerdings hängt der Wachstumsexponent vom Lévy-Exponenten ab. Für $\mu < 0{,}7$ ist $M(t)$ eine gestreckte Exponentialfunktion. Im wichtigen Zwischenbereich $(0{,}7 < \mu < 1{,}4)$ lässt sich das Verhalten des Systems numerisch nicht eindeutig bestimmen.

Um die verschiedenen Verhaltensweisen zu erklären, stellen die Autoren eine vielversprechende analytische Methode vor. Dieser iterative Skalierungsansatz beruht auf der Beobachtung, dass sich in einem dynamischen Gleichgewicht die Entstehung neuer Inseln sowie deren Verschmelzen ausbalancieren können. Der zentrale Kernbereich lässt sich dabei durch einen approximativen Radius $l(t)$ beschreiben. Die Autoren stellen dann eine Bedingung auf, unter der zur Zeit $T$ die Ausbreitung bei einer Distanz $l(T)$ angekommen ist. Hierzu muss in der Zeit $0 < t < T$ mindestens ein langreichweitiger Sprung in ein genau definiertes Gebiet stattgefunden haben. Durch die genaue Definition dieses Gebiets und einen Selbstkonsistenzansatz können die Autoren das asymptotische Verhalten des makroskopischen Wachstums $M(t)$ analytisch für alle Werte des Lévy-Exponenten bestimmen. Der Ansatz erlaubt es auch, die Transienten zu berechnen. Typischerweise stellen sich dynamische Gleichgewichte erst nach einer gewissen Zeit ein. Gerade für Parameterwerte, die zwischen qualitativ verschiedenen Wachstumsraten liegen, sind die Transienten sehr lang, weshalb numerische Arbeiten in der Vergangenheit oft zu inkonsistenten Ergebnissen geführt haben.

Das Spektrum möglicher Anwendungen dieses neuen Ansatzes ist sehr breit, da die Methode allein auf der Geometrie der komplexen Ausbreitungsmuster unter Berücksichtigung stochastischer Effekte beruht. Besonders wichtig sind die Ergebnisse für das Verständnis der geografischen Ausbreitung neuer Infektionskrankheiten, wo man analog zum relativen Anteil der Mutation $M(t)$ die Gesamtanzahl infizierter Individuen $I(t)$ als Funktion der Zeit vorhersagen möchte. Interessanterweise folgt menschliche Mobilität dem in Gl. (1) postulierten algebraischen Verhalten mit einem Exponenten $\mu \approx 0{,}6$. Demnach lässt sich $I(t)$ durch gestreckte Exponentialfunktionen beschreiben, wächst also viel schneller an als erwartet [6].

Die Ergebnisse der Arbeit gelten für räumlich homogene Systeme. Gerade menschliche Populationen sind aber alles andere als homogen. Die Autoren diskutieren, unter welchen Umständen die Ergebnisse auch in solchen Situationen gelten könnten. Obwohl hier die Analyse und konkrete Anwendung ausbleiben und Vorhersagen noch zu überprüfen sind, kann die Methodik ein wertvoller Schritt sein, um räumlich homogene Reaktions-Superdiffusions-Systeme und netzwerkbasierte Modelle zu verbinden.

**Dirk Brockmann**


[1] *D. Brockmann* und *D. Helbing*, Science **342**, 1337 (2013)
[2] *W. van den Broeck* et al., BMC Infect Dis. **11**, 37 (2011)
[3] *R. M. May*, Science **303**, 790 (2004)
[4] *D. Brockmann* und *L. Hufnagel*, Phys. Rev. Lett. **98**, 178301 (2007)
[5] *O. Hallatschek* und *D. S. Fisher*, PNAS **111**, E4911 (2014)
[6] *D. Brockmann, L. Hufnagel* und *T. Geisel*, Nature **439**, 462 (2006)


**Prof. Dr. Dirk Brockmann**, Humboldt Universität Berlin, Institut für Theoretische Biologie, Philippestr. 13, 10115 Berlin

## KURZGEFASST

### Konstantes Verhältnis

Sind Naturkonstanten konstant? Da einige Theorien zur Vereinheitlichung aller Kräfte diese Frage verneinen, ist das Experiment gefragt. Nun haben zwei Teams am englischen National Physical Laboratory sowie an der PTB in Braunschweig gezeigt, dass das Verhältnis von Proton- zu Elektronmasse sich höchstens um wenige $10^{-16}$ pro Jahr ändern kann. Die britischen Physiker untersuchten dafür zwei Übergänge in einer optischen Uhr auf der Basis von $^{171}Yb^+$-Ionen, die deutschen Physiker verglichen über sieben Jahre hinweg den Gang einer Cäsium- mit dem einer Ytterbium-Uhr.

*R. M. Godun* et al., Phys. Rev. Lett. **113**, 210801 (2014); *N. Huntemann* et al., ibid., 210802 (2014)

### Kosmisches Wasser

Das Wasser ist wahrscheinlich durch den Einschlag von Asteroiden auf die Erde gekommen und nicht durch Kometen. Das ist ein Ergebnis der Rosetta-Mission zu Churyumov-Gerasimenko. Messungen mit dem Massenspektrometer Rosina zeigen, dass das Verhältnis von Deuterium zu Wasserstoff bei $(5{,}3 \pm 0{,}7) \times 10^{-4}$ liegt, das ist das Dreifache des irdischen Wertes. Damit kommen Kometen aus dem Kuiper-Gürtel wie „Tschuri“ als Wasserquelle vermutlich ebenso wenig infrage wie solche aus der Oortschen Wolke, die bereits durch frühere Missionen ausgeschlossen worden sind.

*K. Altwegg* et al., Science Express vom 10.12.2014, DOI: 10.1126/science.1261952